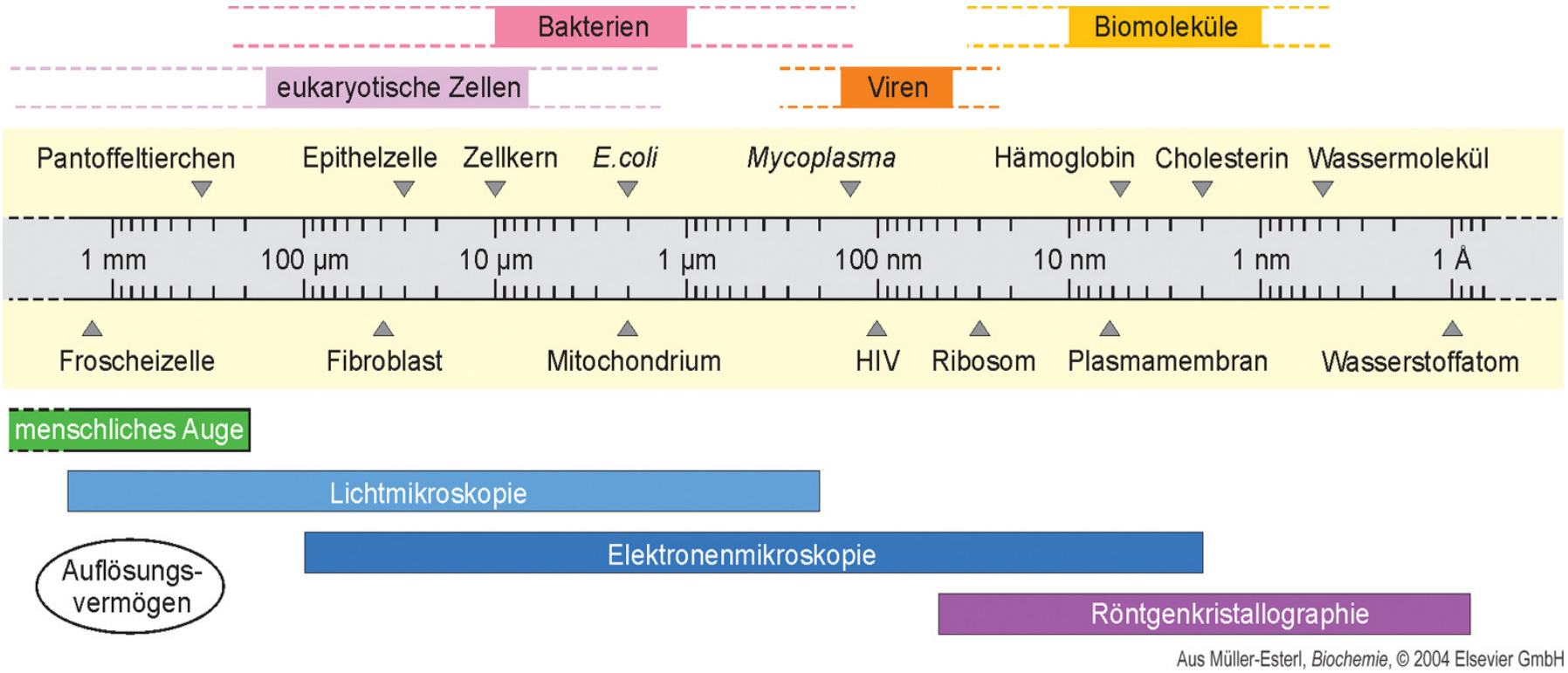
Thema der Vorlesung:

Geschichte der Mikrobiologie

- Die alten Ägypter und Syrer haben Wein mit Hilfe von **Hefen** produziert
- Zur Wundheilung wurden **Pilze** verwendet
- Darüber hinaus haben sie auch **Hefen** für die Herstellung von Brotteigen verwendet. Vermutlich gab es über 50 unterschiedliche Brotsorten im alten Ägypten
- Zusätzlich Nutzung von Fermentation von Milch zu Käseprodukten
- Bier und Wein waren schon den alten Ägyptern, den Wikingern und den mittelalterlichen Mönchen bekannt!

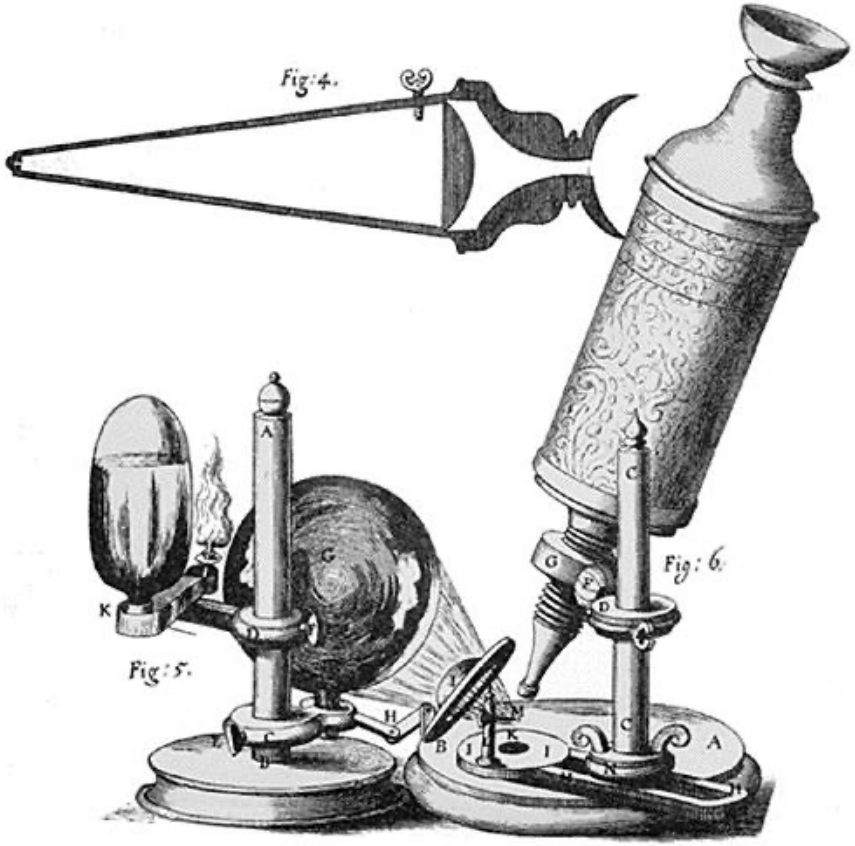


Aus Müller-Esterl, *Biochemie*, © 2004 Elsevier GmbH

Verbesserung der mikroskopischen und analytischen Darstellungsverfahren

Robert Hooke (*18. Juli 1635 auf der Isle of Wight; † 3. März 1703 in London)

Erfinder und Naturwissenschaftler:
Mikroskop und der Federunruh in Uhren



Robert Hooke prägte den Begriff der Zelle und stellte die Theorie auf, dass der Mensch ein "Berg von Zellen" sei. Er entdeckte mit einer einfachen Linsenapparatur in „Essig“ die ersten Mikroorganismen **(1668)**.

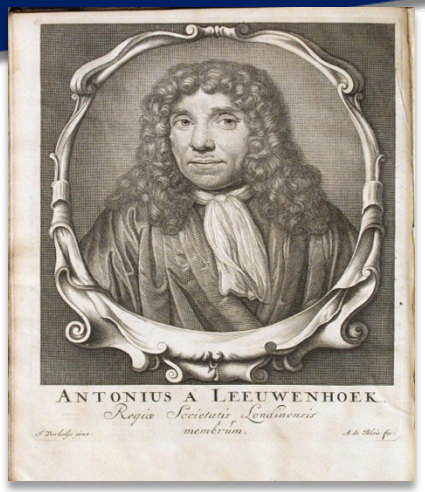
Experiment zur Urzeugung (Francesco Redi)

Er legte in 3 Gläser je ein Stück Fleisch und verschloss das 1. vollständig, das 2. mit Gaze und das 3. ließ er offen.

Nach einiger Zeit waren in dem offenen Glas Fliegenmaden entstanden, während die beiden anderen Fleischstücke unberührt schienen. Er deutete diesen Versuch so, dass durch den Deckel bzw. die Gaze die schlechte Luft zurückgehalten werden kann.

Francesco Redi
(1626-1697)

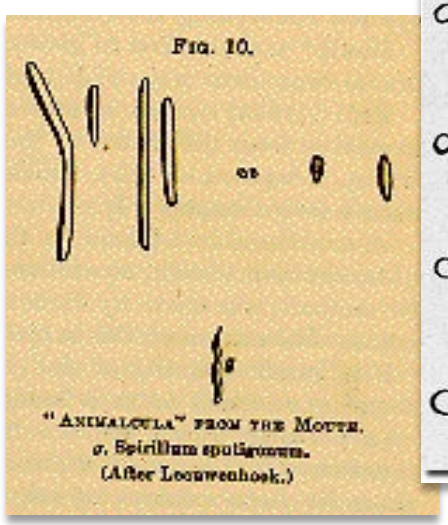
Malaria
Ital. „Mala aria“ = „schlechte Luft“

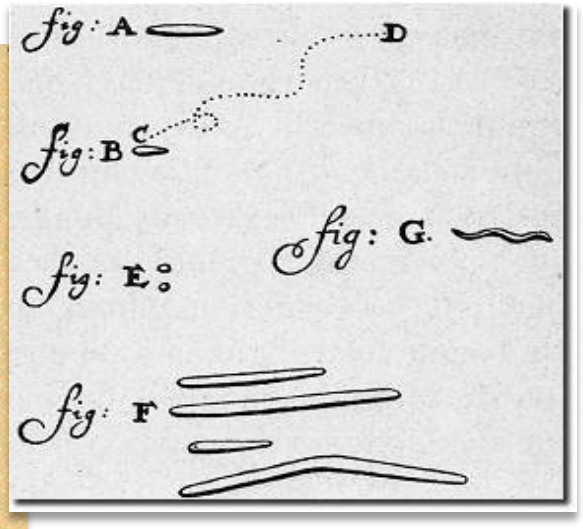


A. v. Leeuwenhoek
(1632-1723)

1684: Anton van Leeuwenhoek baute das erste funktionierende Mikroskop. Seine Zeichnungen der von ihm beobachteten Mikroorganismen sind bis heute erhalten. Er zeigte Hausfrauen in Essig gefundene Mikroorganismen - so genannte Äalchen. Leeuwenhoek erreichte so, dass alter, abgestandenen Essig nicht mehr verwendet wurde.

„Im Zahnbelag kommen mehr Mikroorganismen vor als Menschen in einem Königreich“
Anton van Leeuwenhoek





Einführung von Hygienevorschriften an Hospitälern

1845: Der Ungar **Ignaz Semmelweis**:

„Ärzte sind Mörder“

Semmelweis erreichte eine Reduktion der Sterblichkeitsrate auf 1,3% alleine durch eine Verschärfung der Hygiene-Vorschriften.

Ignaz Semmelweis
(1818-1865)

Trotz dieses Erfolgs wurden seine Arbeiten lange Zeit nicht anerkannt. Seine Studenten hielten Sauberkeit schlicht für unnötig und Ärzte wollten nicht wahrhaben, dass sie selbst jene Krankheit verursachten, die sie heilen wollten. Semmelweis erkrankte später an einer Zwangsstörung (Wasch- und Säuberungszwänge) und fristete seine letzten Lebensjahre in der Psychiatrie.

Robert Koch, **Wollstein**,
Berlin
1876: Anthrax, Milzbrand
Bacillus anthracis
1882: Tuberkolose
Mycobacterium tubercolosis
1883*:* Cholera
Vibrio Cholerae

Albert Neissler, Bresslau
1879: Gonorrhö
N*eisseria gonorrhoe*

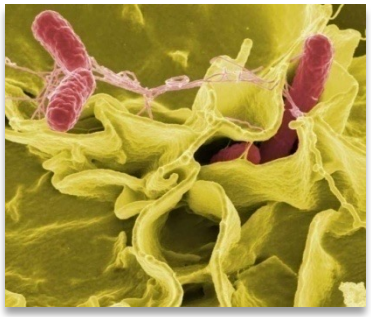
Carl Eberth, Berlin
1880: Typhus
Salmonella typhimurium

Ogston, Aberdeen
1881: Wundinfektionen
Staphylococcus aureus

S. Kitasatao, Tokio
1889 : Tetanus, Wundstarrkrampf
Clostridium tetani

Friedrich Rosenbach, Göttingen
1884: Streptokokken Infektionen
Streptococcus pyogenes

Albert Fraenkel , Berlin
1886: Pneumonie,
Streptococcus pneumoniae



http://www2.niaid.nih.gov/

Salmonella typhimurium

Wundstarrkrampf

Anton Wechselbaum, Wien
1887: Meningitis *Neisseria meningitidis*

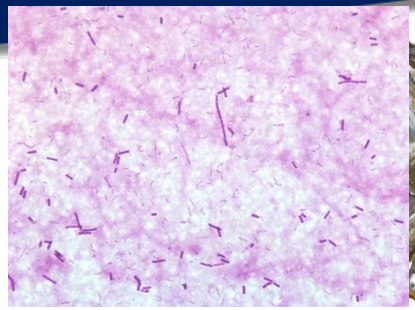
William Welch und **George Nuttall**, Baltimore
1892: Gasbrand *Clostridium perfring*ens

F. Loeffler, Berlin
1884: Diphterie *Corynebakterium diptheriae*
1882: Rotz *Burkholderia mallei*
1892: Mäusetyphus *Salmonella typhimurium*

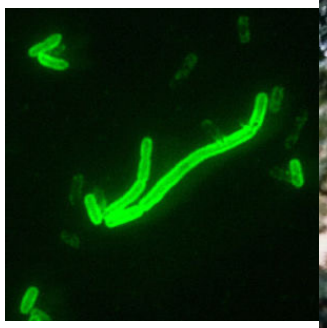
S. Kitasato und **A. Yersin**, HongKong
1894: Pest *Yersinia pestis*

E. Van Ermengehm, Gent
1896: Botulismus *Clostridium botulinum*

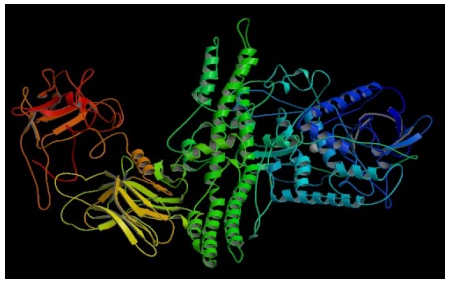
K. Shiga, Tokio
1898: Ruhr *Shigella dysenteriae*



Clostridium perfringens



Yersinia pestis



BT, BoTox LD_{50}-Wert beträgt 30 pg/kg

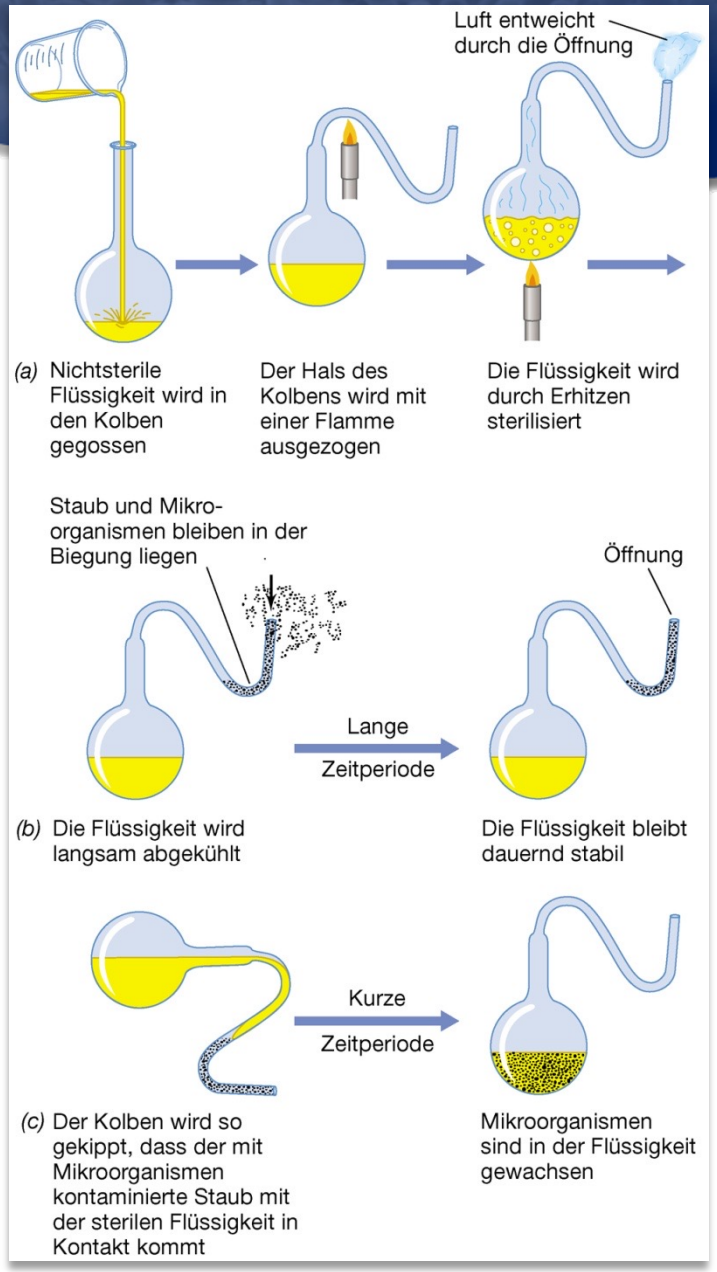
Einige Namen, die mit Mikrobiologie assoziiert sind und bisher nicht auftauchten:

Theodor **Escherich** (1857- 1911)	*Bakterium coli commune*
Julius **Petri** (1852-1921)	Petrischalen
Albert **Frank** (1839-1900)	Mykorrhiza
Martinus **Beijerink** (1852-1931)	Genetik mit Bakterien (1912) , aber auch *Thiobacillus, Lactobacillus, Acetobacter aceti, Desulfovibrio, Vibrio fischeri*
Robert **Boyle** (1672-1691)	Erste Überlegungen zu Leuchtbakterien
Ferdinand **Cohn** (1828-1889)	*Bacillus subtilis* , hitzeresistente Sporen (1872)
Smith und **Townsend**	*Agrobacterium tumefaciens* (1907)
Sergej **Winogradsky** (1851-1931)	*Clostridium pasteurianum, Nitrobacter, Nitrosomonas etc.* Modus vivendi, CO2 aus der Luft, Chemolithotrophie
Joseph **Lister** (1827-1912)	*Streptococcus lactis,* Keimfreiheit in der Chirurgie

1857: Louis Pasteur konnte Mikroorganismen im Wein nachweisen. Er stellte anhand von Versuchen fest, dass Mikroorganismen einerseits Alkohol produzieren, andererseits aber auch den Wein sauer machen können. Durch Erhitzen des Weins konnte das „Versauern“ verhindert werden.

Louis Pasteur
(1822-1895)

Dieses Verfahren wurde nach ihm benannt als **Pasteurisierung.**


Luft entweicht durch die Öffnung
(a) Nichtsterile Flüssigkeit wird in den Kolben gegossen
Der Hals des Kolbens wird mit einer Flamme ausgezogen
Die Flüssigkeit wird durch Erhitzen sterilisiert
Staub und Mikro-organismen bleiben in der Biegung liegen
Öffnung
Lange Zeitperiode
(b) Die Flüssigkeit wird langsam abgekühlt
Die Flüssigkeit bleibt dauernd stabil
Kurze Zeitperiode
(c) Der Kolben wird so gekippt, dass der mit Mikroorganismen kontaminierte Staub mit der sterilen Flüssigkeit in Kontakt kommt
Mikroorganismen sind in der Flüssigkeit gewachsen

Experiment mit dem Schwanenhalskolben (Louis Pasteur)

(a) Sterilisation des Kolbeninhalts

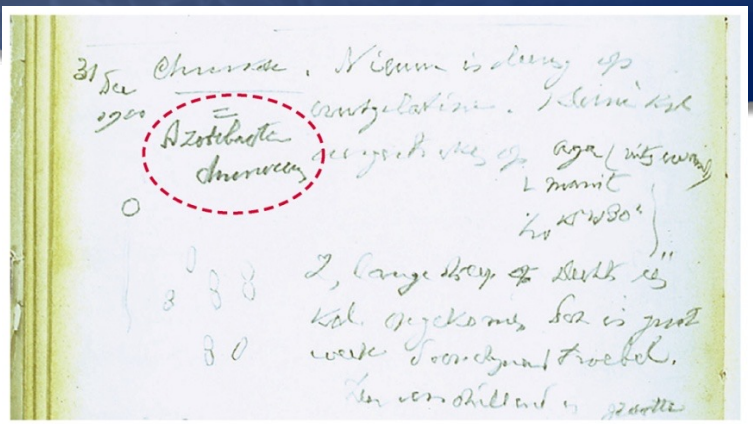
(b) Wenn der Kolben aufrecht gehalten wurde, konnte kein mikrobielles Wachstum stattfinden

(c) Wenn die im Kolbenhals festgehaltenen Mikroorganismen mit der sterilen Flüssigkeit in Kontakt kamen, setzte als Folge mikrobielles Wachstum ein

1867: Baron Joseph Lister (Chirurg) erkannte, dass ein Gemisch aus Phenol (Carbolsäure) und Kresolen (Methylphenole) sehr gute antibakterielle und antiseptische Wirkung aufweist. Durch Verwendung von Verbänden, die in diesen Chemikalien getränkt waren, konnten er die Sterblichkeit nach z.B. Unterschenkelamputationen von 45% auf 15% senken.

Joseph Lister
(1827-1912)

Listeriose: *Listeria monocytogenes*
Infektion meist über Lebensmittel, kann zu Toedesfällen führen



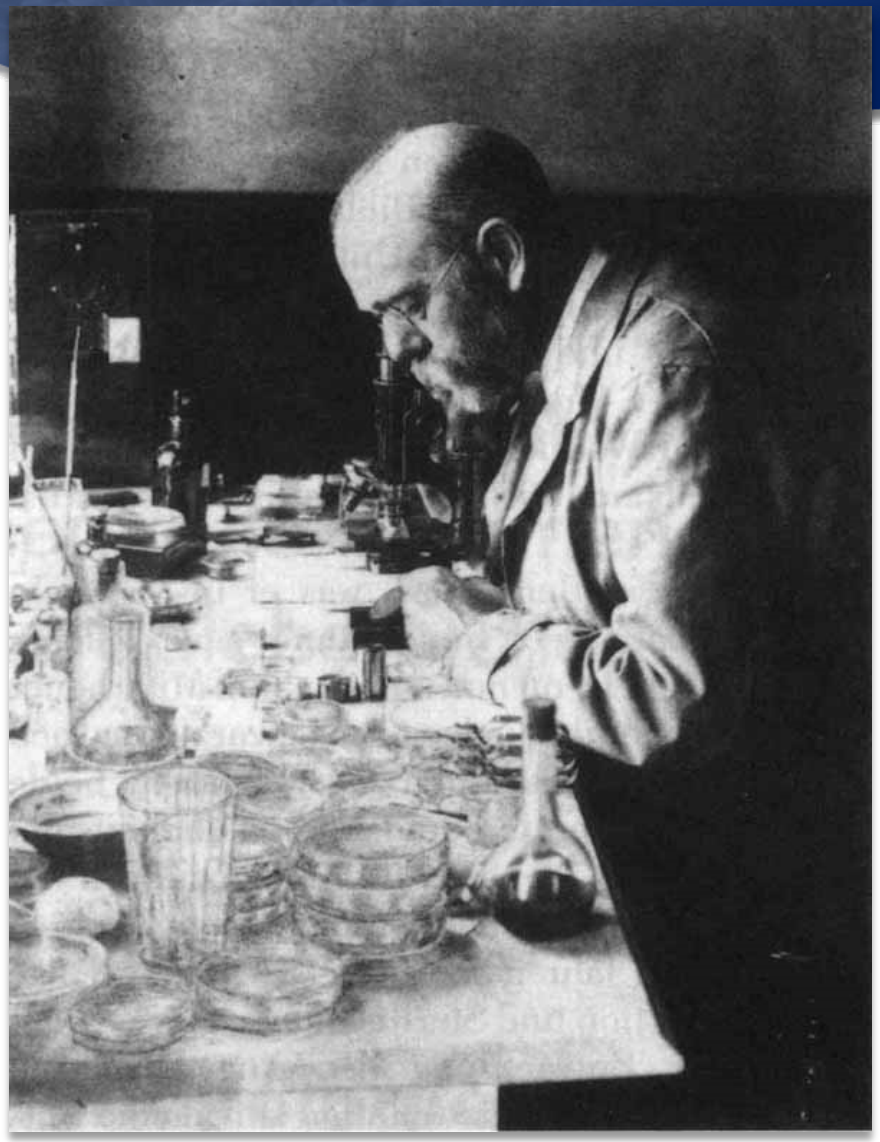
(a)

(b)

1900: Martinus Beijerinck
und *Azotobacter*

Laboraufzeichnungen und Originalzeichnungen von Agarplatten des diazotrophen Organismus

Mikrobielle Stickstofffixierung $N{\equiv}N$ zu $2NH_3^+$; eine Fähigkeit, die nur die Prokaryoten besitzen



Robert Koch
(1845-1910)

Nobelpreis: 1904

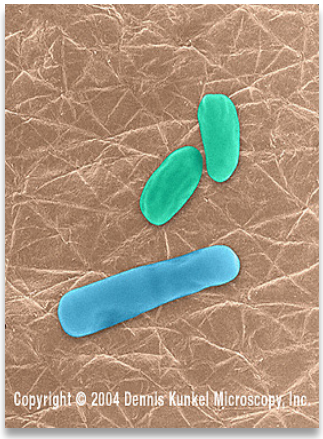
Versuch zum Milzbrand (Robert Koch)

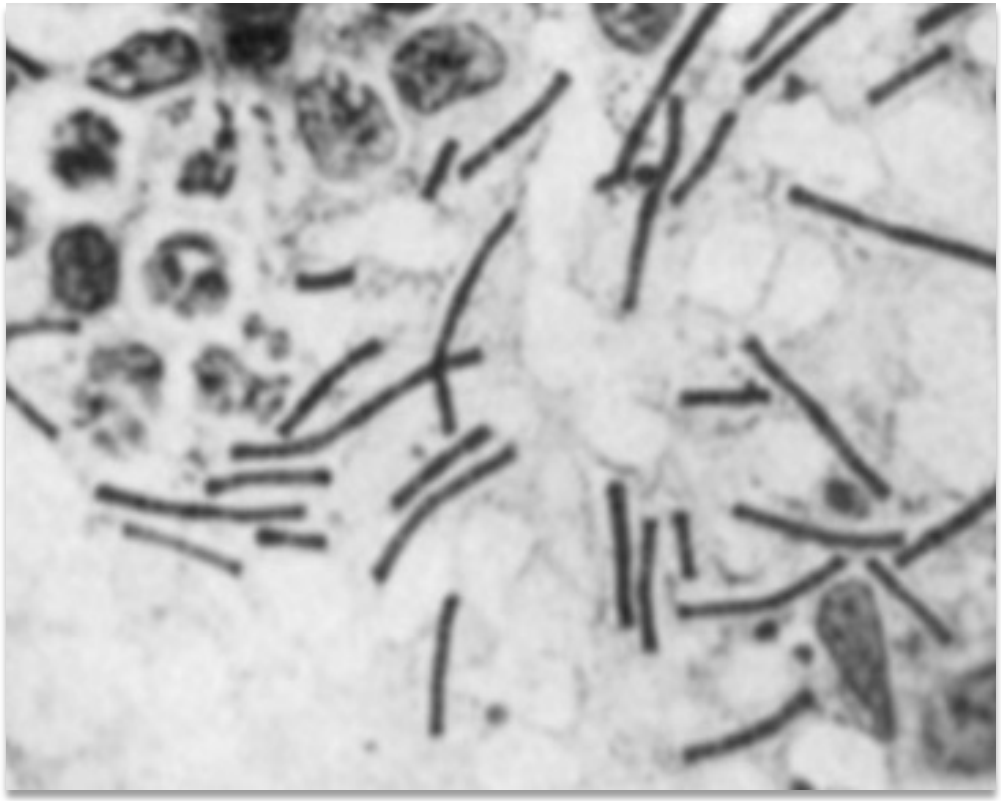
Isolierung des Milzbranderregers ***Bacillus anthracis***

Der Milzbranderreger ***Bacillus anthracis*** ist hochinfektiös. Er bildet Endosporen, die sehr widerstandsfähig sind. Die Engländer erwägten gegen Ende des 2. Weltkrieges, Milzbrandbomben einzusetzen. Hierzu haben sie zu Testzwecken Bomben auf eine der Shetlandinseln abgeworfen, die daraufhin mehrere Jahrzehnte nicht mehr betreten werden konnte.

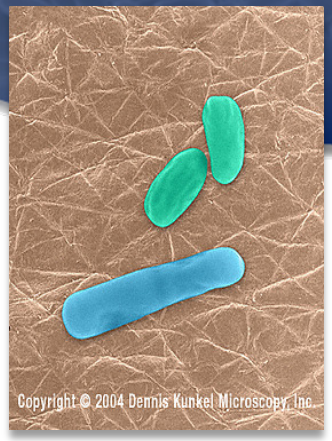
Für Menschen wird der Erreger erst gefährlich, wenn eine hinreichend große Anzahl Erreger (ca. 100.000.000) inkorporiert wird. Ein Befall durch nur wenige Erreger wird durch das Immunsystem verhindert.

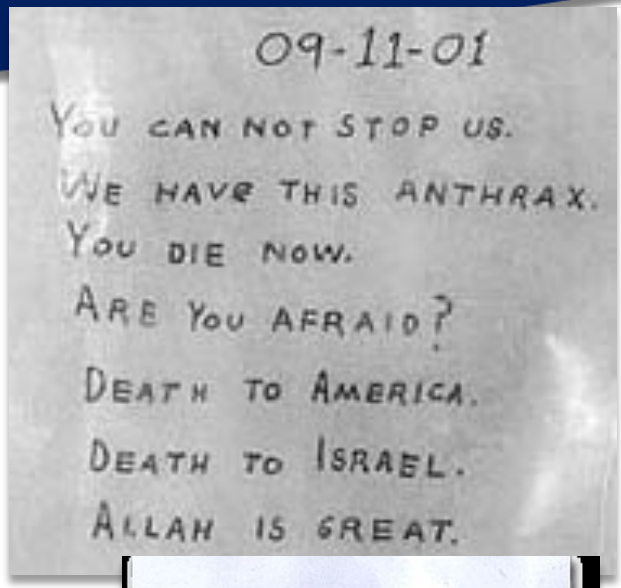
Robert Koch
(1845-1910)
Nobelpreis: 1904



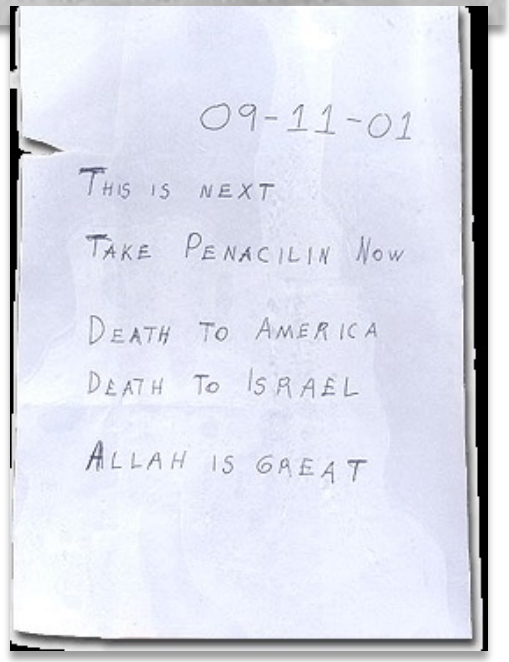


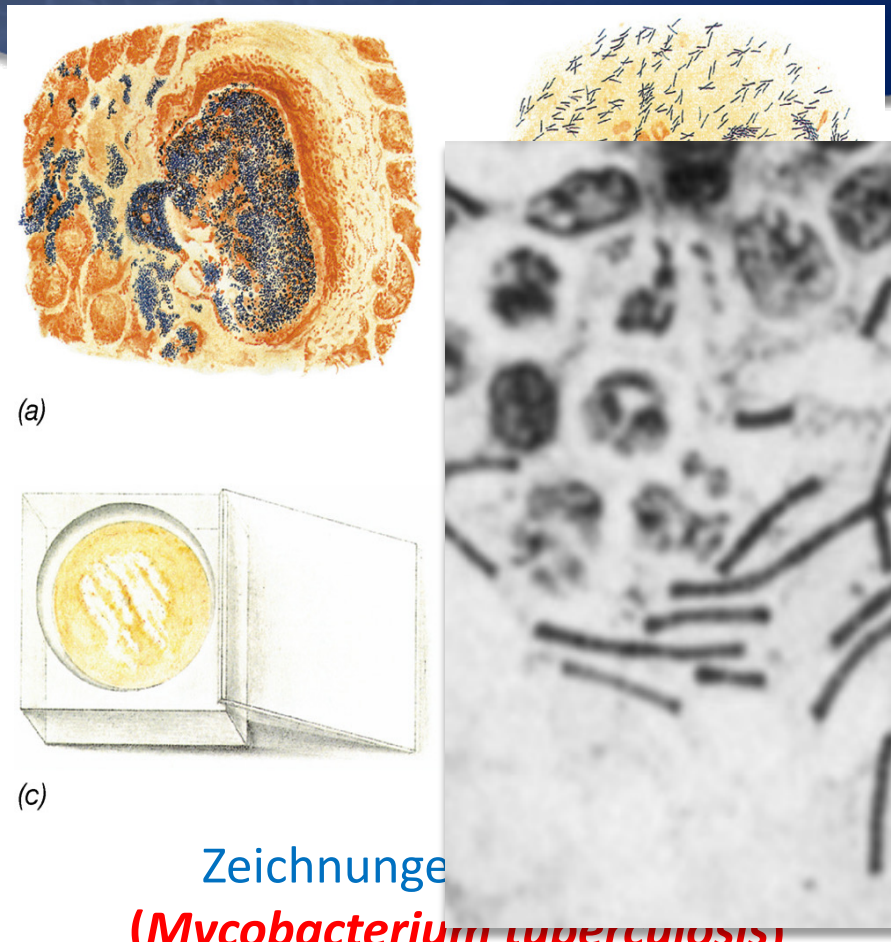
Erste Photographien von Mikroorganismen (Robert Koch)





LETTER SENT TO:	NY	FL	DC
DATE MAILED:	Sept 18	Sept 18 (?)	Oct 9
NUMBER OF LETTERS:	2	1 (lost)	2
EARLIEST INFECTION:	Sept 22	Sept 27	Oct 13
PURITY:	10%	(?)	About 100%





(a)

(c)

rch ein dem
e entnommenes

M. tuberculosis in
probe eines
atienten

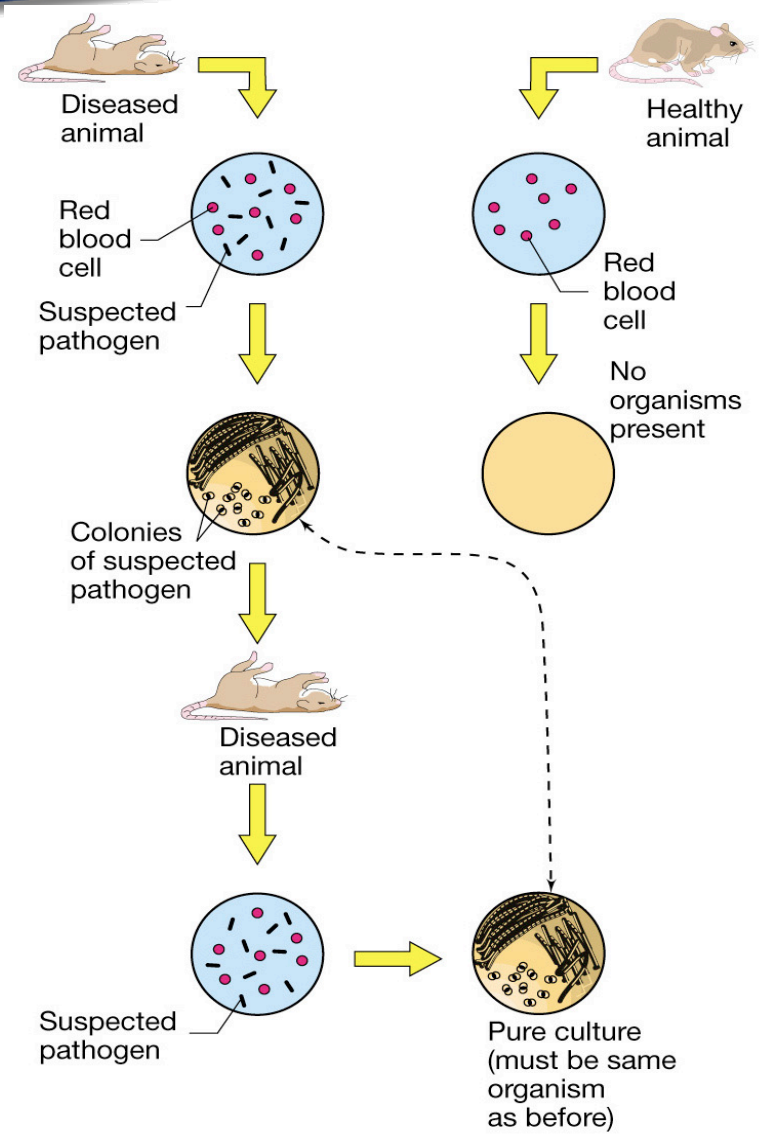
m von ***M. tuberculosis***

Zeichnunge
(***Mycobacterium tuberculosis***)
in Geweben
(Robert Koch)

Robert Koch; erste Photographien von Mikroorganismen

Koch´sche Postulate

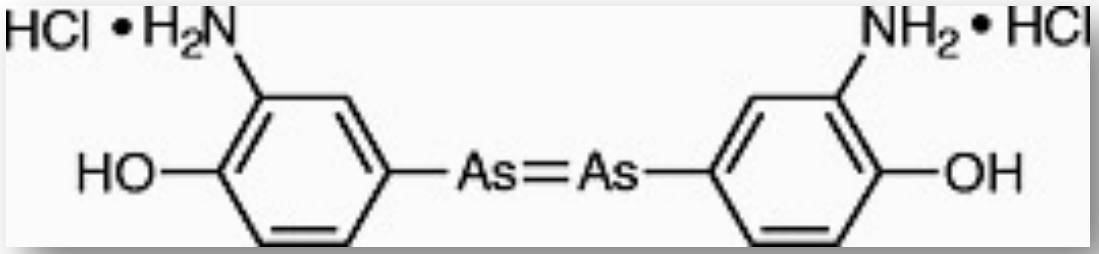
- Der pathogene Organismus ist nur anwesend in erkrankten Organismen, nicht in gesunden
- Der pathogene Organismus muss außerhalb des Organismus kultivierbar sein
- Zellen einer sauberen Kultur des pathogenen Organismus sollten in einem gesunden Organismus die Krankheit hervorrufen
- Der pathogene Organismus muss reisolierbar und mit dem ursprünglichen Inokulum identisch sein

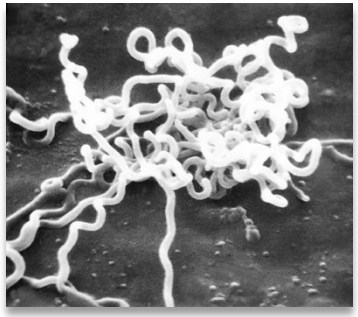


1907: Paul Ehrlich entdeckte nach systematischer Suche einen arsenhaltigen, aromatischen Wirkstoff (Salvarsan) gegen den **Syphilis**erreger ***Treponema pallidum***, einer Spirochäte.

Er ist damit der Begründer der Chemotherapie.

Paul Ehrlich
(1845-1915)
Nobelpreis: 1908





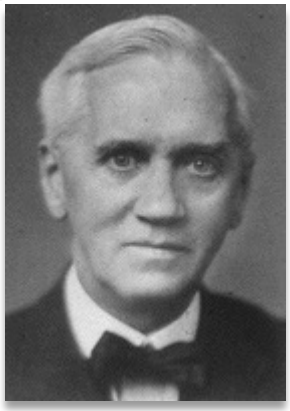
1901: weltweit erster Nobelpreis für Medizin

"for his work on serum therapy, especially its application against diphtheria, by which he has opened a new road in the domain of medical science and thereby placed in the hands of the physician a victorious weapon against illness and deaths"

Emil Adolf von Behring
(1854-1917)
Direktor des Hygiene-Instituts in Marburg
Nobelpreis: 1901

1904 Gründung des „Behringwerks"
Als Startkapital nutzte er die zwei Millionen Reichsmark, die er für den Nobelpreis erhalten hatte.

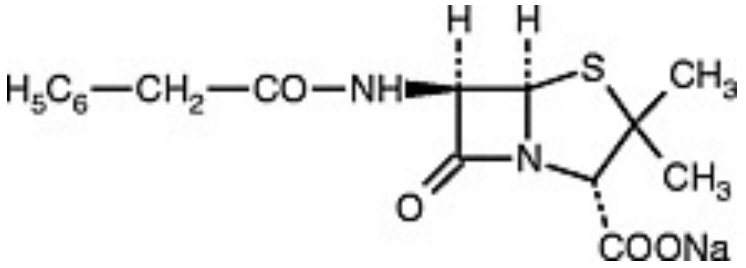
Bahnbrechende Arbeiten zur Gewinnung von Seren gegen das **Diptherie**-Toxin
Corynebacterium diptheriae



1928: Sir Alexander Fleming entdeckte zufällig auf einer Agarplatte, dass das Bakterienwachstum von einem Pilz gehemmt wird. Der Pilz schied offenbar einen für Bakterien giftigen Stoff aus: das **Penicillin**.

Alexander Fleming
(1881-1955)
Nobelpreis: 1945
Zusammen mit
Ernst Boris Chain und
Sir Howard Walter Florey

Damit war das erste Antibiotikum entdeckt. Seit den 40er Jahren des vergangenen Jahrhundert werden Antibiotika als Universalwaffen gegen bakterielle Infektionen eingesetzt.

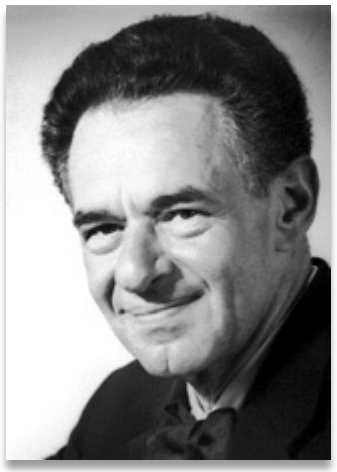


Nobelpreis: 1953

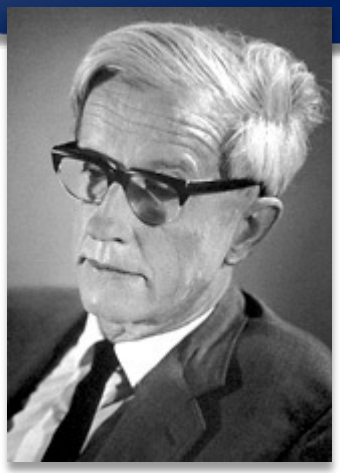
"for his discovery of the citric acid cycle"

"for his discovery of co-enzyme A and its importance for intermediary metabolism"

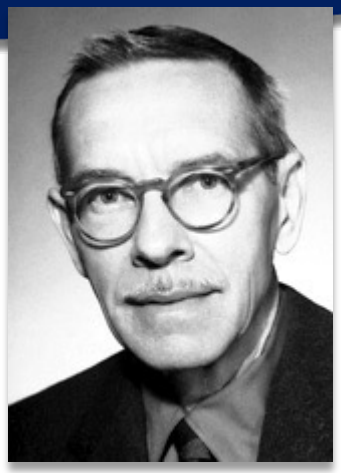
Hans Adolf Krebs
(1900-1981)
Sheffield University
Sheffield
United Kingdom



Fritz Albert Lipmann
(1899-1986)
Harvard Medical School
Massachusetts
General Hospital Boston
MA, USA



Max Delbrück
(1906-1981)
California Institute of Technology (Caltech)
Pasadena, CA, USA



Alfred D. Hershey
(1908-1997)
Carnegie Institution of Washington
Long Island, New York, NY, USA

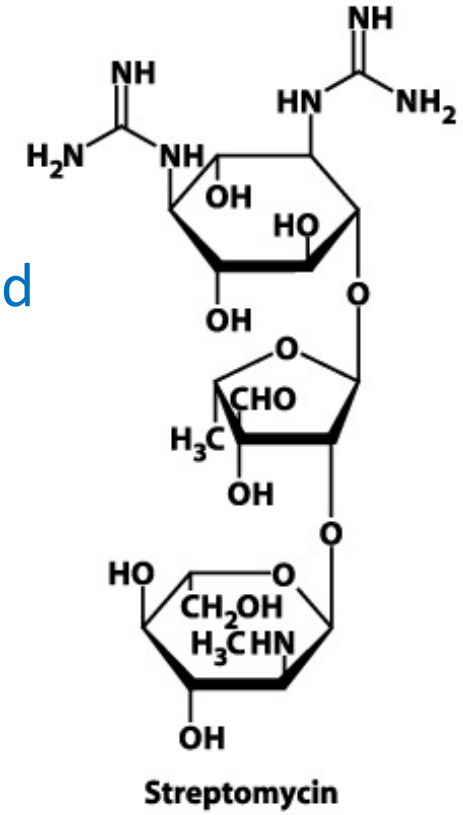
Salvador E. Luria
(1912-1991)
Massachusetts Institute of Technology (MIT)
Cambridge, MA, USA

Nobelpreis: 1969

"for their discoveries concerning the replication mechanism and the genetic structure of viruses"

1944: Selman A. Waksman entdeckte und beschrieb das Streptomycin

Forschung an Actinomyceten und Streptomyceten



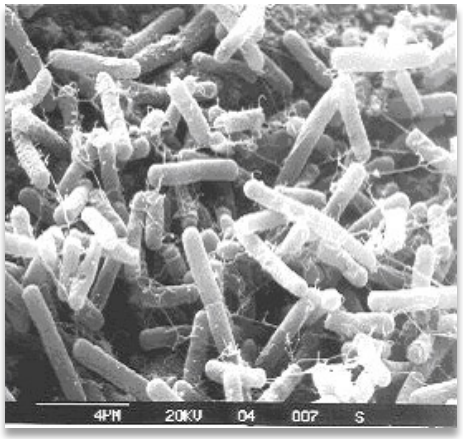
Streptomycin

Selman A. Waksman
(1888-1973)
Nobelpreis für Medizin: 1953

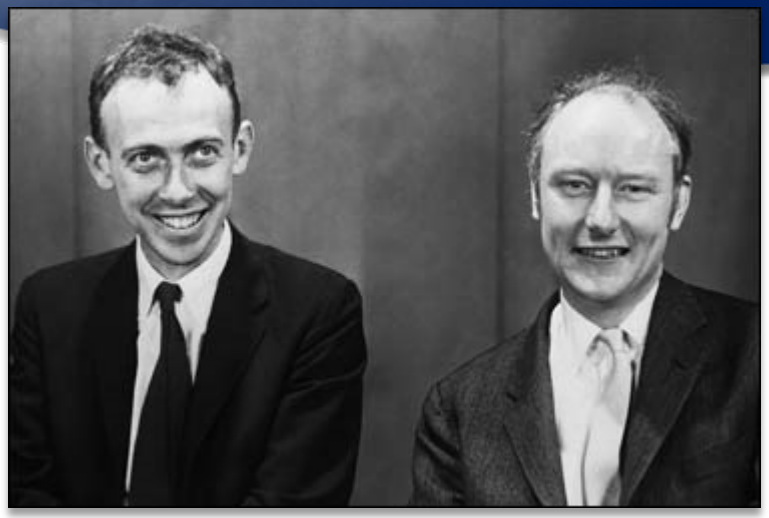
Chaim Weizmann
(1874-1952)

Chaim Weizmann studierte Chemie in Darmstadt und entwickelte über lange Jahre die Grundlagen der Aceton-Butanol-Fermentation.
Butanol war wichtig für die Herstellung von Schießpulver im 1. und 2. Weltkrieg

Am 17. Mai 1948 wurde Weizmann Präsident des Provisorischen Staatsrates. Am 16. Februar 1949 wählte die verfassungsgebende Versammlung Weizmann zum ersten Präsidenten des Staates Israel!



Clostridium acetobutylicum produziert Acteon, Ethanol und Butanol aus Glucose



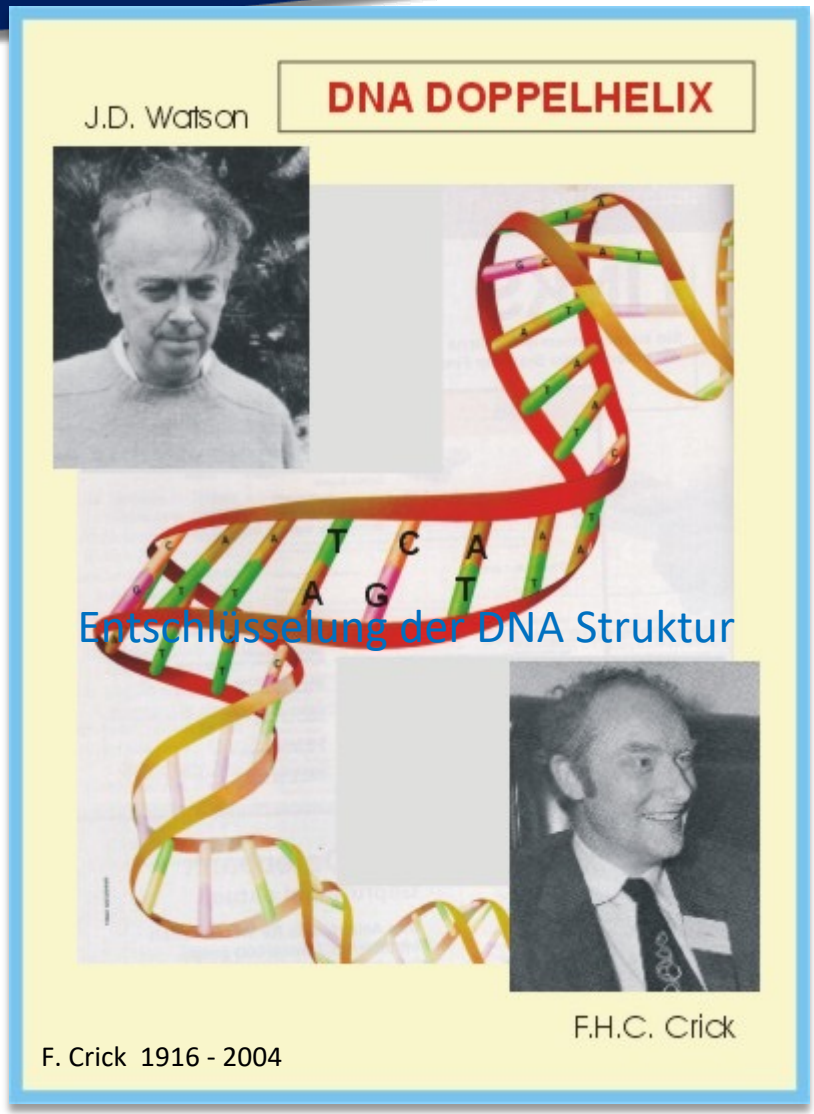
James Dewey Watson (1928)

Francis H.C. Crick (1916-2004)

Nobelpreis: 1962

"for their discoveries concerning the molecular structure of nucleic acids and its significance for information transfer in living material"

Entschlüsselung der DNA-Struktur



Jaques Monod
(1910-1976)
Nobelpreis: 1965
Zusammen mit
François Jacob und
André Lwoff

Nobelpreis: 1965
"for their discoveries concerning genetic control of enzyme and virus synthesis"

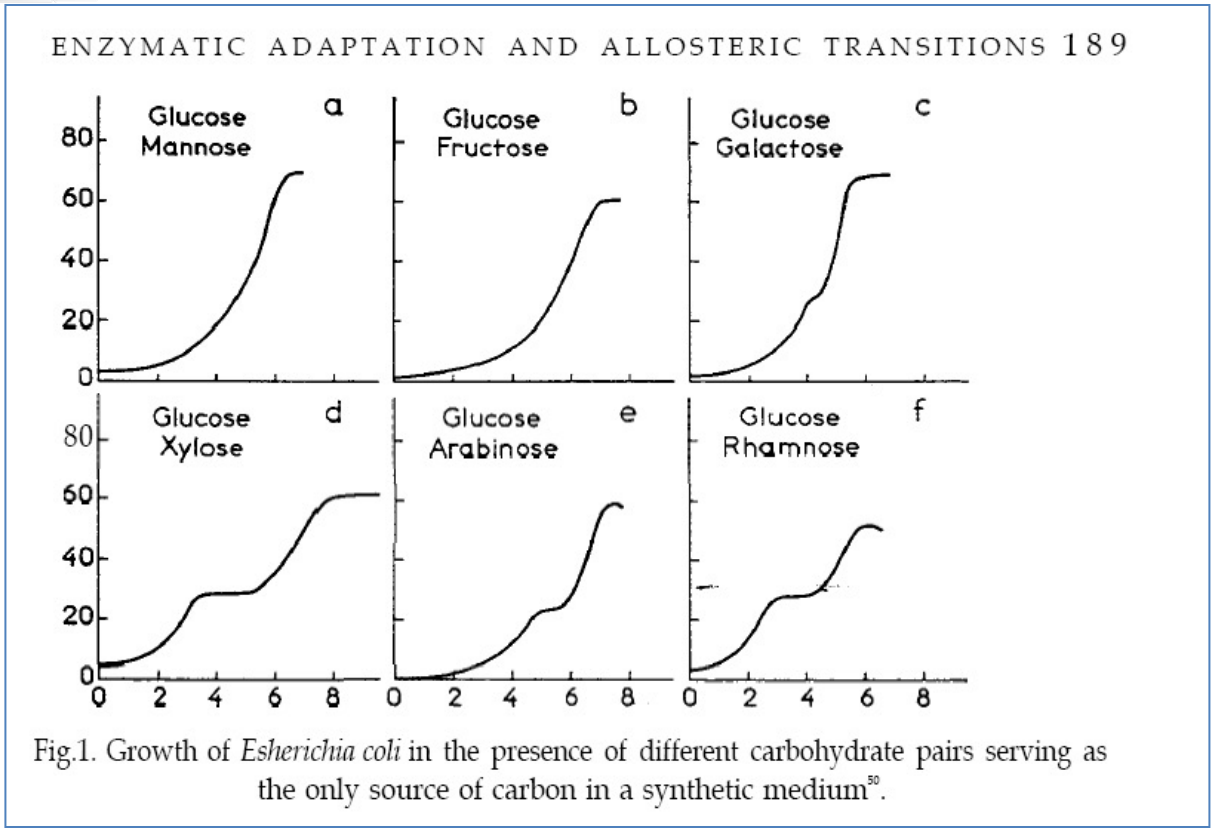
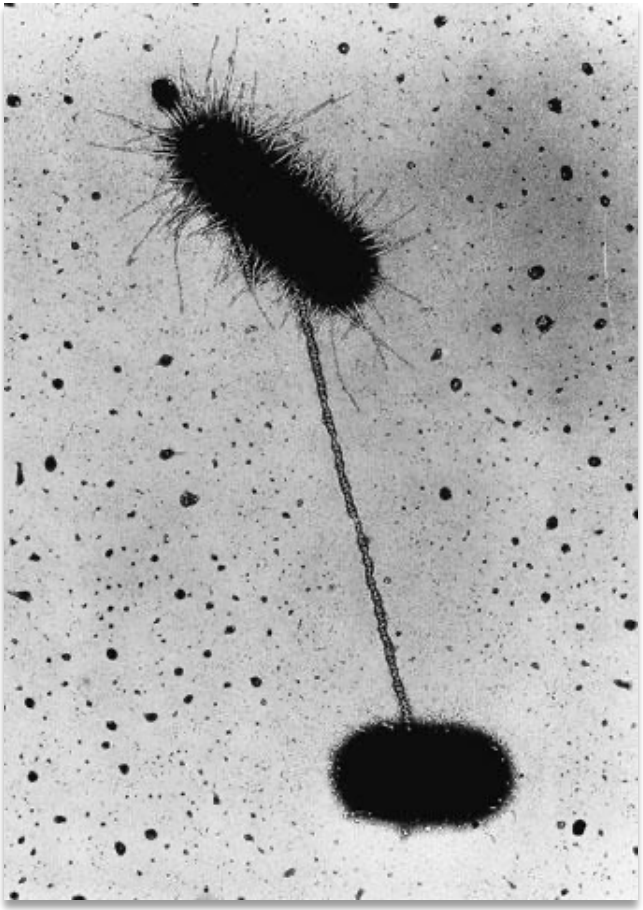


Fig.1. Growth of *Escherichia coli* in the presence of different carbohydrate pairs serving as the only source of carbon in a synthetic medium[50].

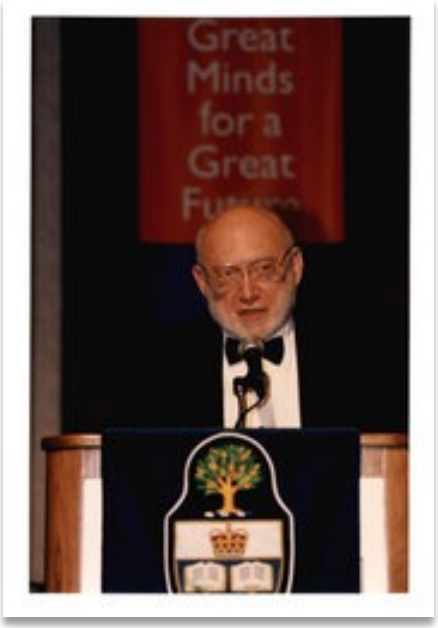
Diauxie: Wachstum von ***E. coli*** in einem Gemisch aus Glucose und Sorbit



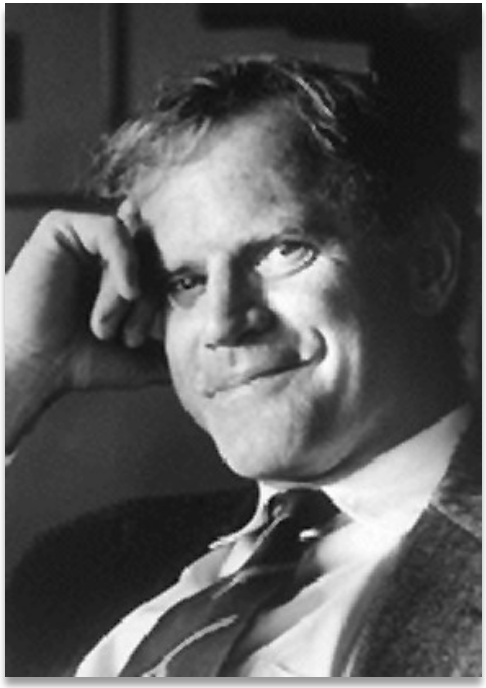
Nobelpreis: 1958

"for his discoveries concerning genetic recombination and the organization of the genetic material of bacteria."

Arbeiten zur bakteriellen Genetik; DNA-Transfer, Rekombination etc.



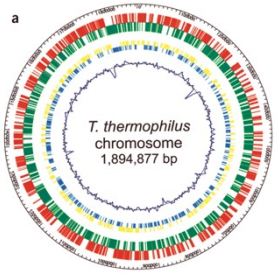
Joshua Lederberg
(1925-2008)
Nobelpreis: 1958

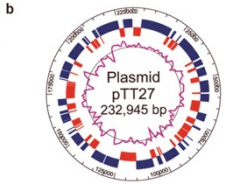


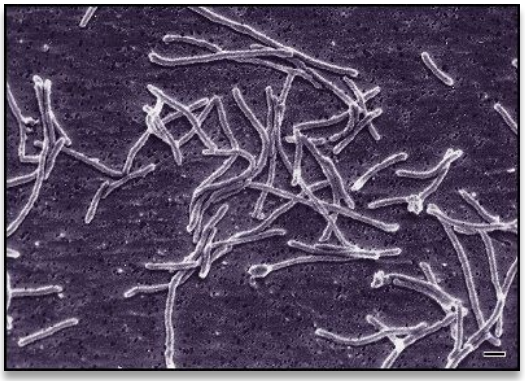
Kary B. Mullis
(1944-2019)
Nobelpreis für Chemie:
1993

Nobelpreis für Chemie: 1993

„for his invention of
the polymerase chain reaction
(PCR) method“



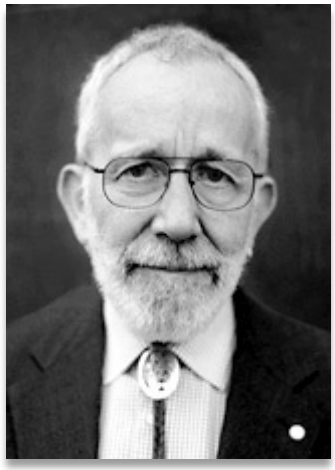




Das Enzym wurde aber schon 1969 von Thomas Brock isoliert und war bekannt.

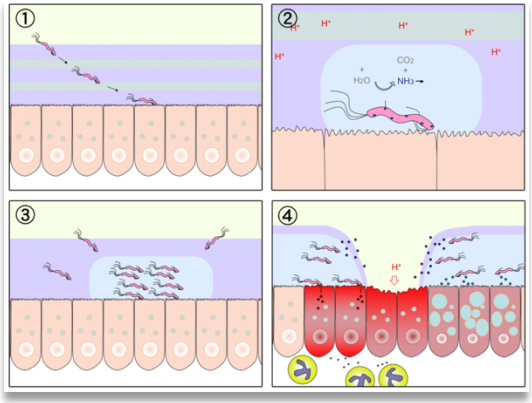
Nobelpreis: 2005

"for their discovery of the bacterium *Helicobacter pylori* and its role in gastritis and peptic ulcer disease"



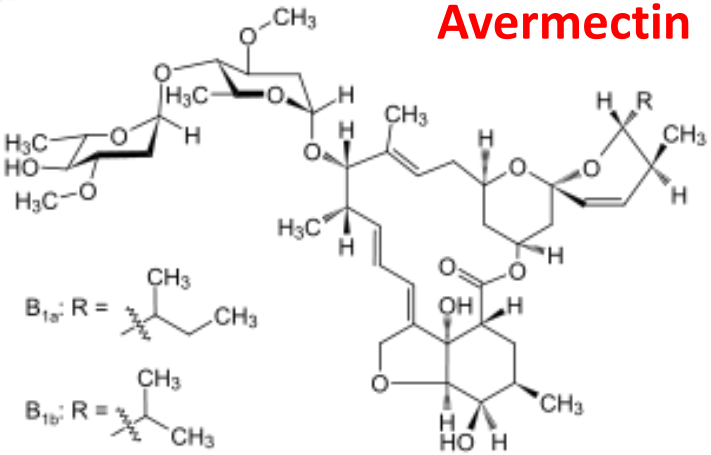
J. Robin Warren
(1937)
Perth, Australien

Barry J. Marshall
(1951)
NHMRC Helicobacter pylori Research Laboratory, QEII Medical Centre;
University of Western Australia
Nedlands, Australia



Helicobacter pylori ist gramnegativ, begeisselt und mit Antibiotika gut therabierbar

Avermectin



Nobelpreis: 2015

William C. Campbell und **Satoshi Omura** erhalten Den Nobelpreis in Medizin für Arbeiten zur Bekämpfung von:

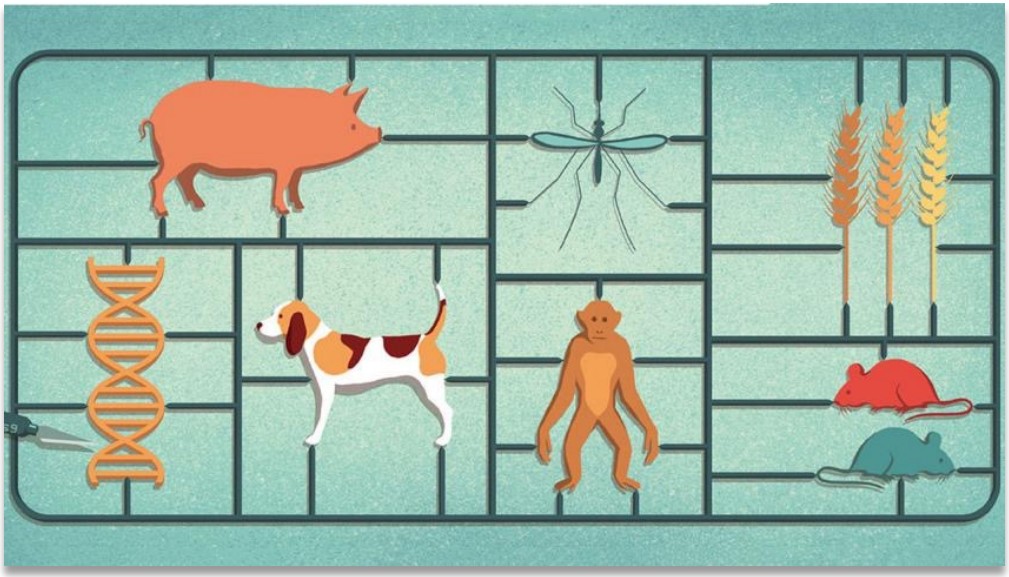
Onchocerca volvulus:
Erreger der Flussblindheit

Wucheria bancrofti:
Erreger der
Elephantiasis

Streptomyces avermitilis

Breakthrough of the year 2015

And Science's 2015 Breakthrough of the Year is...



https://www.youtube.com/watch?v=LrtrM_CPtQQ

https://www.youtube.com/watch?v=2pp17E4E-O8

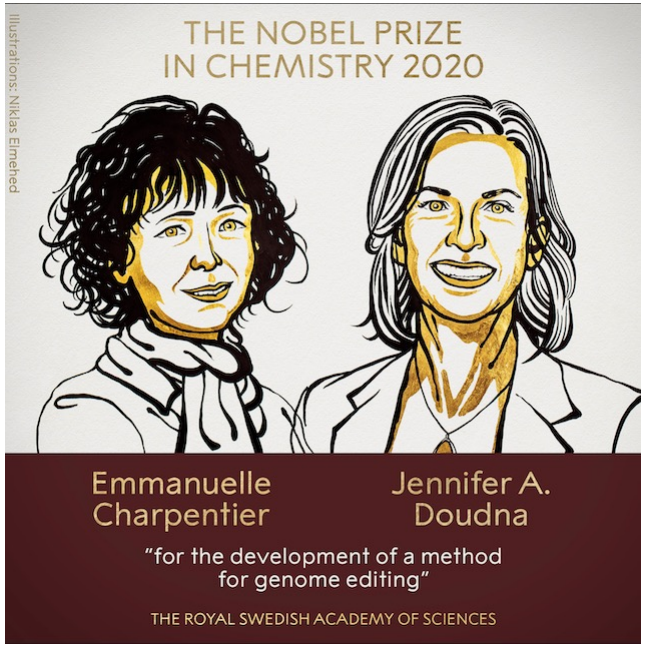
Table 1 Published examples of cell types and organisms modified by Cas9

Cell type or organism	Cas9 form	Cell type	Reference numbers
Human cells	Cas9 nuclease	HEK293FT, HEK293T, HEK293, K562, iPSC, HUES9, HUES1, BJ-RiPS, HeLa, Jurkat, U2OS	9,13–16,47, 49–51,54,59, 84,85
	Cas9 nickase	HEK293FT, HEK293T	13,14,47,49
	dCas9 (gene regulation)	HEK293FT, HEK293T	70–72,74,82
	dCas9 (imaging)	HEK293T, UMUC3, HeLa	81
Mouse or mouse cells	Cas9 nuclease	Embryos	14,24–26
	Cas9 nickase	Embryos	47
	dCas9 (gene regulation)	NIH3T3	74
Rat	Cas9 nuclease	Embryos	26,36
Rabbit	Cas9 nuclease	Embryos	27
Frog	Cas9 nuclease	Embryos	28
Zebrafish	Cas9 nuclease	Embryos	17,33,37,60,85
Fruit fly	Cas9 nuclease	Embryos	29,30,61
Silkworm	Cas9 nuclease	Embryos	31
Roundworm	Cas9 nuclease	Adult gonads	32,62–67
Rice	Cas9 nuclease	Protoplasts, callus cells	21,23
Wheat	Cas9 nuclease	Protoplasts	21
Sorghum	Cas9 nuclease	Embryos	23
Tobacco	Cas9 nuclease	Protoplasts, leaf tissue	19,20,23
Thale cress	Cas9 nuclease	Protoplasts, seedlings	19,23
Yeast	Cas9 nuclease	*Saccharomyces cerevisiae*	18
Bacteria	Cas9 nuclease	*Streptococcus pneumoniae*, *E. coli*	8
	dCas9 (gene regulation)	*E. coli*	69,70

HEK, human embryonic kidney; iPSCs, induced pluripotent stem cells; UMUC3, human bladder cancer.

Nobelpreis: 2020

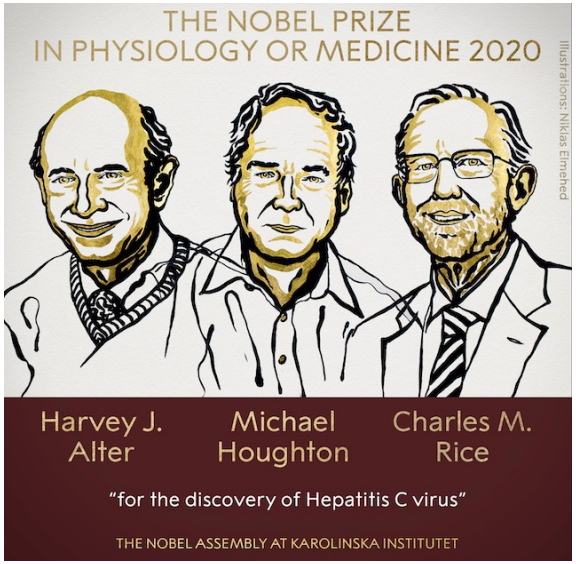
Emmanuelle Charpentier and Jennifer A. Doudna
erhalten den Nobelpreis in Chemie für die Entdeckung des CRISPR-Cas9 gene Editing Tools.


THE NOBEL PRIZE
IN CHEMISTRY 2020
Illustrations: Niklas Elmehed
Emmanuelle Charpentier
Jennifer A. Doudna
"for the development of a method for genome editing"
THE ROYAL SWEDISH ACADEMY OF SCIENCES

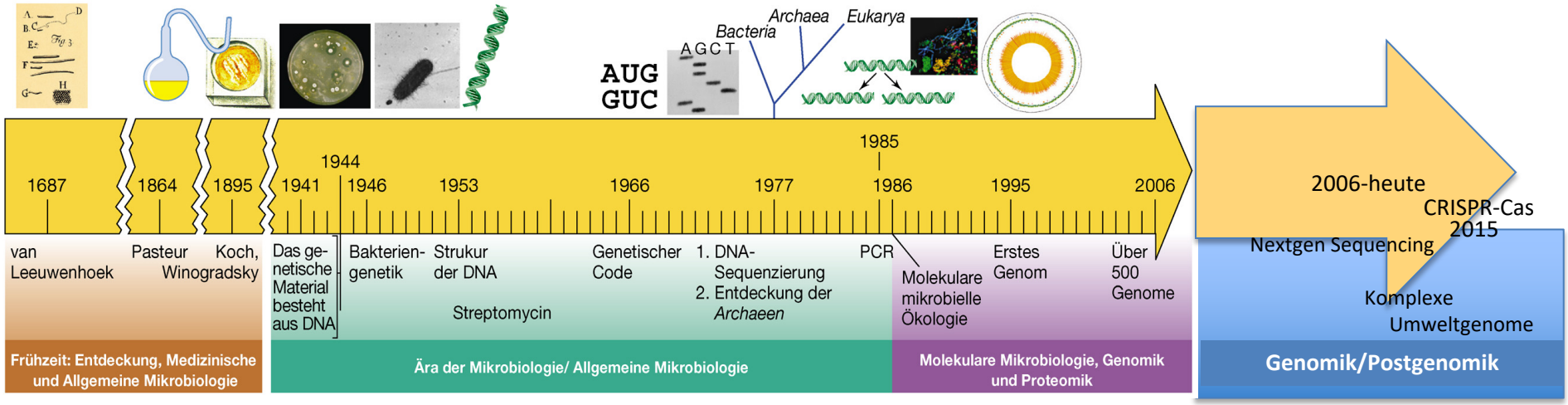
35

Nobelpreis: 2020

Harvey J. Alter, Michael Houghton and Charles M. Rice erhalten den Nobelpreis in Medizin für die Entdeckung des Hepatitis C Virus


THE NOBEL PRIZE
IN PHYSIOLOGY OR MEDICINE 2020
Illustrations: Niklas Elmehed
Harvey J. Alter
Michael Houghton
Charles M. Rice
"for the discovery of Hepatitis C virus"
THE NOBEL ASSEMBLY AT KAROLINSKA INSTITUTET

The WHO estimates that 71 million people are currently living with chronic hepatitis worldwide. If unidentified, or left untreated, hepatitis can cause cirrhosis and liver cancer.


AUG
GUC
AGCT
Bacteria
Archaea
Eukarya
1687
1864
1895
1941
1944
1946
1953
1966
1977
1985
1986
1995
2006
van Leeuwenhoek
Pasteur
Koch, Winogradsky
Das genetische Material besteht aus DNA
Bakteriengenetik
Strukur der DNA
Streptomycin
Genetischer Code
1. DNA-Sequenzierung
2. Entdeckung der *Archaeen*
PCR
Molekulare mikrobielle Ökologie
Erstes Genom
Über 500 Genome
2006-heute
CRISPR-Cas 2015
Nextgen Sequencing
Komplexe Umweltgenome
Frühzeit: Entdeckung, Medizinische und Allgemeine Mikrobiologie
Ära der Mikrobiologie/ Allgemeine Mikrobiologie
Molekulare Mikrobiologie, Genomik und Proteomik
Genomik/Postgenomik